

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 100 46 173 A 1**

51 Int. Cl. 7:  
**A 61 M 1/34**  
G 01 N 1/34  
G 01 N 33/48

21 Aktenzeichen: 100 46 173.5  
22 Anmeldetag: 8. 9. 2000  
43 Offenlegungstag: 28. 3. 2002

DE 100 46 173 A 1

71 Anmelder:  
Institut für Chemo- und Biosensorik Münster e.V.,  
48149 Münster, DE

74 Vertreter:  
PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 01217  
Dresden

72 Erfinder:  
Rauch, Peter, Dr., 48301 Nottuln, DE; Katerkamp,  
Andreas, 48143 Münster, DE; Schmitz, Marco,  
48565 Steinfurt, DE; Grawe, Frank, 48147 Münster,  
DE; Meusel, Markus, Dr., 48159 Münster, DE

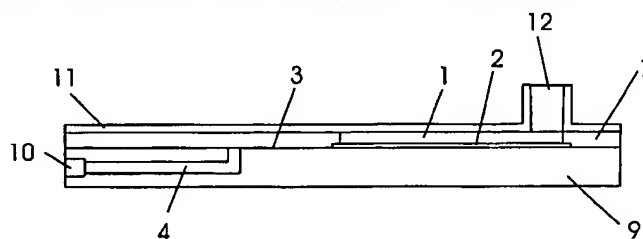
56 Entgegenhaltungen:  
AT 8 205 B  
AT 606 B  
GB 22 90 244  
US 44 30 213  
EP 07 85 012 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Vorrichtung und Verfahren zur Separation von ungelösten Bestandteilen aus biologischen Flüssigkeiten

57 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und Verfahren zur Separation von ungelösten Bestandteilen aus biologischen Flüssigkeiten, insbesondere für die Separation von Blutplasma aus Vollblut. Es soll eine einfache und kostengünstige Möglichkeit vorgeschlagen werden, mit der ungelöste Bestandteile aus biologischen Flüssigkeiten, insbesondere Blutplasma aus Vollblut, separiert werden können und die biologische Flüssigkeit danach als reines Flüssigkeitsvolumen ohne Träger vorliegt. Zur Lösung dieser Aufgabe wird z. B. Vollblut in einen Aufgaberaum gegeben. Der Aufgaberaum ist vollflächig mittels einer Membran von einem an sich geschlossenen Hohlraum mit geringer Höhe getrennt. Der Hohlraum ist an einen Flußkanal bzw. eine Öffnung, aus dem/der das separierte Blutplasma entnommen werden kann, angeschlossen. Das Vollblut, als eine biologische Flüssigkeit, die in einen Aufgaberaum (1) gegeben worden ist, wird in orthogonaler Richtung durch die, die biologische Flüssigkeit von ungelösten Bestandteilen separierende Membran (2), aus der Membran (2) in einen Hohlraum (3) mit geringer Höhe, mittels Saug-, Druck-, Kapillarkräften und/oder dem hydrostatischen Druck der Flüssigkeitssäule und von dort als reine Flüssigkeit in ein Volumen überführt. Im Hohlraum (3) kann eine weitere die biologische Flüssigkeit in lateraler Richtung zum Flußkanal (4) oder der Öffnung transportierende Transportmembran (5) mit höherer Kapillarkraftwirkung als die der ausschließlich separierenden Membran (2) ...



DE 100 46 173 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und Verfahren zur Separation von ungelösten Bestandteilen aus biologischen Flüssigkeiten, insbesondere für die Separation von Blutplasma aus Vollblut. Es kann aber auch die Separation von zellulären Bestandteilen aus Zellkulturüberständen durchgeführt werden, um lediglich gelöste Bestandteile enthaltende Zellflüssigkeit zu erhalten. Weitere Beispiele für biologische Flüssigkeiten sind Blutserum, Urin und Liquor oder andere Körperflüssigkeiten, so dass mit der Erfindung reine von ungelösten Bestandteilen freie Flüssigkeiten, z. B. zu Analyse Zwecken zur Verfügung gestellt werden kann.

[0002] Die Erfindung ist besonders für die labormedizinische Diagnostik geeignet. Dabei werden zu Analyse Zwecken relativ geringe Mengen an biologischer Flüssigkeit, z. B. Blutplasma benötigt, die weitestgehend frei von störenden Komponenten sind. Solche störenden Komponenten sind insbesondere zelluläre Bestandteile, beispielsweise Leukozyten und Erythrozyten.

[0003] Entsprechend reines Blutplasma kann bei verschiedenen bekannten Diagnoseverfahren, wie z. B. den sogenannten Immuno-Assays eingesetzt werden.

[0004] Üblicherweise wird die Separation von Blutplasma aus Vollblut durch zentrifugieren durchgeführt, was besonders aufwendig und kostenintensiv ist.

[0005] Bei immunchromatografischen Schnelltests werden standardmäßig Separationsmembranen verwendet, wenn z. B. Vollblut als Probenflüssigkeit benutzt wird. Das separierte Blutplasma bleibt dabei aber generell innerhalb des Membranmaterials und liegt demzufolge nicht als reine Flüssigkeit ohne Träger vor, was die quantitative Analyse in den meisten Fällen unmöglich macht.

[0006] Desweiteren ist es aus EP 0 336 483 B1 bekannt, einen zweiteiligen Aufbau aus hydrophiler Mikroporen-Trennmembran und hydrophiler Mikroporen-Sammelmembran für solche Zwecke einzusetzen. Dabei werden mit einem solchen Zweimembranensystem erst mit der Trennmembran Hämatokrit und Blutplasma getrennt und das separierte Blutplasma in der Sammelmembran gesammelt. Die das Blutplasma enthaltende Sammelmembran wird anschließend von der Trennmembran getrennt und die Analyse von Blutplasmakomponenten mit der Sammelmembran durchgeführt, was Probleme beim Handling mit sich bringt und bestimmte Analyseverfahren, insbesondere quantitative Analyseverfahren, bei denen eine Messung in einem reinen Flüssigkeitsvolumen und nicht innerhalb einer Membran durchgeführt wird, nicht ohne weitere Behandlung benutzt werden können.

[0007] Aus EP 0 785 012 A1 ist es bekannt, eine Separation durch eine reine Filtration durchzuführen. Hierzu werden eine Glasfaser- und eine mikroporöse Membran benutzt, durch die das Blutplasma geführt und die störenden Zellkomponenten ausgefiltert werden. Bei einer solchen Filtration setzen sich aber die Mikroporen der Membran sehr schnell, insbesondere durch Erythrozyten zu. Die für die Filtration erforderliche Zeit ist relativ lang, da wenn überhaupt nur mit kleinen Druckgradienten zwischen beiden Seiten der Filtermembran gearbeitet werden kann, um eine Hämolyse der Blutzellen und entsprechend eine Verunreinigung des separierten Blutplasma zu vermeiden.

[0008] Aufgabe der Erfindung ist es, eine einfache und kostengünstige Möglichkeit vorzuschlagen, mit der ungelöste Bestandteile aus biologischen Flüssigkeiten, insbesondere Blutplasma aus Vollblut separiert werden können und die biologische Flüssigkeit danach als reines Flüssigkeitsvolumen ohne Träger vorliegt.

[0009] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit einer die

Merkmale des Anspruchs 1 aufweisenden Vorrichtung und einem Verfahren gemäß der Ansprüche 17 oder 18 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen können mit den in den untergeordneten Ansprüchen genannten

5 Merkmalen erreicht werden.

[0010] Nachfolgend wird ausschließlich auf Vollblut, aus dem von ungelösten Bestandteilen freies Blutplasma separiert werden soll, als ein Beispiel für eine biologische Flüssigkeit Bezug genommen, wobei mit anderen biologischen Flüssigkeiten selbstverständlich auch analog verfahren werden kann.

[0011] Bei der erfindungsgemäßen Lösung wird z. B. Vollblut ggf. unter Zugabe von gerinnungshemmenden Mitteln in einen Aufgaberaum gegeben. Der Aufgaberaum ist vollflächig und passgenau mittels einer Membran von einem an sich geschlossenen Hohlraum mit geringer Höhe getrennt. Der Hohlraum ist an einen Flußkanal bzw. eine Öffnung, aus dem/der das separierte Blutplasma entnommen werden kann, angeschlossen.

15 [0012] Mit der trennenden Membran erfolgt die Separation vollständig bzw. nahezu vollständig nach chromatografischem Prinzip, wobei die Bestandteile der Flüssigkeit bzw. des Vollbluts durch die Membran mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten transportiert werden und das Blutplasma schneller, als z. B. die im Vollblut enthaltenen zellulären Bestandteile durch die Membran strömt. Die Bewegungsrichtung ist dabei orthogonal zur eigentlichen Membranebene dieser Membran.

20 [0013] Da das Blutplasma schneller durch die Membran gelangt, kann es mittels des auf der anderen Membranseite ausgebildeten sich vorteilhaft verjüngenden Bereich des Hohlraums in Richtung auf einen sich anschließenden Flußkanal bzw. eine Öffnung strömen und dort entnommen oder gesammelt werden und anschließend als reines Flüssigkeitsvolumen einer Analyse zugeführt werden. Der sich verjüngende Bereich des Hohlraumes ist vorteilhaft außerhalb des von der separierenden Membran abgedeckten Bereiches angeordnet.

25 [0014] Da sich das Blutplasma an der Seite der Membran, die dem Hohlraum geringer Höhe zugewandt ist, in der Membran sammelt und durch Kapillarkräfte in ihr gehalten wird, müssen entsprechende Kräfte wirken, mit denen das Blutplasma aus der Membran heraus gelangt. Dies können Saug-, Druck-, Kapillarkräfte oder der durch die aufgegebene Vollblutprobe wirkende hydrostatische Druck sein, wobei auch eine Kombination mehrerer dieser Kräfte und Drücke anwendbar ist. Ein hydrostatischer Druck wirkt aufgrund der Flüssigkeitssäule oberhalb der Separationsmembran.

30 [0015] Dabei spielt die Form und Dimensionierung des Hohlraumes, insbesondere seine geringe über der gesamten Fläche gleiche Höhe, die im Bereich von 0,01 bis 0,5 mm, bevorzugt bei 0,05 mm liegen sollte, eine vorteilhafte Rolle.

35 [0016] Die Wandung und insbesondere der Boden des Hohlraumes kann konturiert mit Strukturelementen versehen sein, was den Austritt der Flüssigkeit aus der ausschließlich separierenden Membran durch Kapillarkräfte unterstützt bzw. ermöglicht. So können Profile ausgebildet sein, die als Kapillaren wirken und die Flüssigkeitsströmung kanalisieren.

40 [0017] Die einzelnen Kanäle eines so strukturierten Hohlraumes sollten unter Berücksichtigung der Oberflächenenergien freie Querschnitte für den Flüssigkeitstransport aufweisen, die eine höhere Kapillarkraftwirkung sichern, als die eigentliche Separationsmembran.

45 [0018] Die Oberflächen solcher Kanäle können auch beschichtet sein, um die Oberflächenspannung und demzufolge auch die Oberflächenenergie unter Berücksichtigung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und Verfahren zur Separation von ungelösten Bestandteilen aus biologischen Flüssigkeiten, insbesondere für die Separation von Blutplasma aus Vollblut. Es kann aber auch die Separation von zellulären Bestandteilen aus Zellkulturüberständen durchgeführt werden, um lediglich gelöste Bestandteile enthaltende Zellflüssigkeit zu erhalten. Weitere Beispiele für biologische Flüssigkeiten sind Blutserum, Urin und Liquor oder andere Körperflüssigkeiten, so dass mit der Erfindung reine von ungelösten Bestandteilen freie Flüssigkeiten, z. B. zu Analyse Zwecken zur Verfügung gestellt werden kann.

[0002] Die Erfindung ist besonders für die labormedizinische Diagnostik geeignet. Dabei werden zu Analyse Zwecken relativ geringe Mengen an biologischer Flüssigkeit, z. B. Blutplasma benötigt, die weitestgehend frei von störenden Komponenten sind. Solche störenden Komponenten sind insbesondere zelluläre Bestandteile, beispielsweise Leukozyten und Erythrozyten.

[0003] Entsprechend reines Blutplasma kann bei verschiedenen bekannten Diagnoseverfahren, wie z. B. den sogenannten Immuno-Assays eingesetzt werden.

[0004] Üblicherweise wird die Separation von Blutplasma aus Vollblut durch zentrifugieren durchgeführt, was besonders aufwendig und kostenintensiv ist.

[0005] Bei immunchromatografischen Schnelltests werden standardmäßig Separationsmembranen verwendet, wenn z. B. Vollblut als Probenflüssigkeit benutzt wird. Das separierte Blutplasma bleibt dabei aber generell innerhalb des Membranmaterials und liegt demzufolge nicht als reine Flüssigkeit ohne Träger vor, was die quantitative Analyse in den meisten Fällen unmöglich macht.

[0006] Desweiteren ist es aus EP 0 336 483 B1 bekannt, einen zweiteiligen Aufbau aus hydrophiler Mikroporen-Trennmembran und hydrophiler Mikroporen-Sammelmembran für solche Zwecke einzusetzen. Dabei werden mit einem solchen Zweimembranensystem erst mit der Trennmembran Hämatokrit und Blutplasma getrennt und das separierte Blutplasma in der Sammelmembran gesammelt. Die das Blutplasma enthaltende Sammelmembran wird anschließend von der Trennmembran getrennt und die Analyse von Blutplasmakomponenten mit der Sammelmembran durchgeführt, was Probleme beim Handling mit sich bringt und bestimmte Analyseverfahren, insbesondere quantitative Analyseverfahren, bei denen eine Messung in einem reinen Flüssigkeitsvolumen und nicht innerhalb einer Membran durchgeführt wird, nicht ohne weitere Behandlung benutzt werden können.

[0007] Aus EP 0 785 012 A1 ist es bekannt, eine Separation durch eine reine Filtration durchzuführen. Hierzu werden eine Glasfaser- und eine mikroporöse Membran benutzt, durch die das Blutplasma geführt und die störenden Zellkomponenten ausgefiltert werden. Bei einer solchen Filtration setzen sich aber die Mikroporen der Membran sehr schnell, insbesondere durch Erythrozyten zu. Die für die Filtration erforderliche Zeit ist relativ lang, da wenn überhaupt nur mit kleinen Druckgradienten zwischen beiden Seiten der Filtermembran gearbeitet werden kann, um eine Hämolyse der Blutzellen und entsprechend eine Verunreinigung des separierten Blutplasma zu vermeiden.

[0008] Aufgabe der Erfindung ist es, eine einfache und kostengünstige Möglichkeit vorzuschlagen, mit der ungelöste Bestandteile aus biologischen Flüssigkeiten, insbesondere Blutplasma aus Vollblut separiert werden können und die biologische Flüssigkeit danach als reines Flüssigkeitsvolumen ohne Träger vorliegt.

[0009] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit einer die

Merkmale des Anspruchs 1 aufweisenden Vorrichtung und einem Verfahren gemäß der Ansprüche 17 oder 18 gelöst. Vorteilhaft Ausgestaltungen und Weiterbildungen können mit den in den untergeordneten Ansprüchen genannten Merkmalen erreicht werden.

[0010] Nachfolgend wird ausschließlich auf Vollblut, aus dem von ungelösten Bestandteilen freies Blutplasma separiert werden soll, als ein Beispiel für eine biologische Flüssigkeit Bezug genommen, wobei mit anderen biologischen Flüssigkeiten selbstverständlich auch analog verfahren werden kann.

[0011] Bei der erfindungsgemäßen Lösung wird z. B. Vollblut ggf. unter Zugabe von gerinnungshemmenden Mitteln in einen Aufgaberaum gegeben. Der Aufgaberaum ist vollflächig und passgenau mittels einer Membran von einem an sich geschlossenen Hohlraum mit geringer Höhe getrennt. Der Hohlraum ist an einen Flußkanal bzw. eine Öffnung, aus dem/der das separierte Blutplasma entnommen werden kann, angeschlossen.

[0012] Mit der trennenden Membran erfolgt die Separation vollständig bzw. nahezu vollständig nach chromatografischem Prinzip, wobei die Bestandteile der Flüssigkeit bzw. des Vollbluts durch die Membran mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten transportiert werden und das Blutplasma schneller, als z. B. die im Vollblut enthaltenen zellulären Bestandteile durch die Membran strömt. Die Bewegungsrichtung ist dabei orthogonal zur eigentlichen Membranebene dieser Membran.

[0013] Da das Blutplasma schneller durch die Membran gelangt, kann es mittels des auf der anderen Membranseite ausgebildeten sich vorteilhaft verjüngenden Bereich des Hohlraums in Richtung auf einen sich anschließenden Flußkanal bzw. eine Öffnung strömen und dort entnommen oder gesammelt werden und anschließend als reines Flüssigkeitsvolumen einer Analyse zugeführt werden. Der sich verjüngende Bereich des Hohlraumes ist vorteilhaft außerhalb des von der separierenden Membran abgedeckten Bereiches angeordnet.

[0014] Da sich das Blutplasma an der Seite der Membran, die dem Hohlraum geringer Höhe zugewandt ist, in der Membran sammelt und durch Kapillarkräfte in ihr gehalten wird, müssen entsprechende Kräfte wirken, mit denen das Blutplasma aus der Membran heraus gelangt. Dies können Saug-, Druck-, Kapillarkräfte oder der durch die aufgegebene Vollblutprobe wirkende hydrostatische Druck sein, wobei auch eine Kombination mehrerer dieser Kräfte und Drücke anwendbar ist. Ein hydrostatischer Druck wirkt aufgrund der Flüssigkeitssäule oberhalb der Separationsmembran.

[0015] Dabei spielt die Form und Dimensionierung des Hohlraumes, insbesondere seine geringe über der gesamten Fläche gleiche Höhe, die im Bereich von 0,01 bis 0,5 mm, bevorzugt bei 0,05 mm liegen sollte, eine vorteilhafte Rolle.

[0016] Die Wandung und insbesondere der Boden des Hohlraumes kann konturiert mit Strukturelementen versehen sein, was den Austritt der Flüssigkeit aus der ausschließlich separierenden Membran durch Kapillarkräfte unterstützt bzw. ermöglicht. So können Profile ausgebildet sein, die als Kapillaren wirken und die Flüssigkeitsströmung kanalisieren.

[0017] Die einzelnen Kanäle eines so strukturierten Hohlraumes sollten unter Berücksichtigung der Oberflächenenergien freie Querschnitte für den Flüssigkeitstransport aufweisen, die eine höhere Kapillarkraftwirkung sichern, als die eigentliche Separationsmembran.

[0018] Die Oberflächen solcher Kanäle können auch beschichtet sein, um die Oberflächenspannung und demzufolge auch die Oberflächenenergie unter Berücksichtigung

Volumen im Aufgaberaum 1 vorgeben.

[0043] Nach unten ist dieses Beispiel einer erfindungsge-  
mäßigen Vorrichtung mit einem Basisteil 9 ausgebildet. Dek-  
kelteil 7 und Basisteil 9 werden vor dem Gebrauch mitein-  
ander verbunden. Beide Teile können verklebt, verschweißt  
oder form- und kraftschlüssig durch beispielweise Clips  
miteinander verbunden werden.

[0044] Sie können aus Kunststoff im Spritzgußverfahren  
hergestellt, aber auch aus anderen Materialien bestehen.

[0045] Der sich in seiner Breite verjüngende Hohlraum 3  
geringer Höhe kann durch entsprechende Ausarbeitung in  
einer Fläche des Deckel- oder Basisteiles 7 oder 9, die auf-  
einander zu gerichtet ist, ausgebildet sein.

[0046] Beim in den Fig. 1 bis 3 gezeigten Beispiel wird  
aber ein Klebefilm 8, mit dem Deckelteil 7 und Basisteil 9  
verbunden werden, verwendet und bildet durch einen ausge-  
stanzten Teil den sich einseitig keilförmig verjüngenden  
Hohlraum 3 geringer Höhe aus. Der hier verwendete Klebe-  
film 8 hat eine Dicke von 0,13 mm und gibt die Hohlraum-  
höhe vor.

[0047] Der Hohlraum 3 ist flächig so dimensioniert, dass  
die Querschnittsfläche des Aufgaberaumes 1 vollständig  
überdeckt ist und sich zusätzlich ein sich verjüngender Teil  
anschließt, der nicht von der Membran 2 überdeckt ist.

[0048] In den Aufgaberaum 1 ist die Membran 2 zur Sepa-  
ration des Blutplasma so eingesetzt, dass eine flüssige Probe  
auf die Oberfläche der Membran 2 in den Aufgaberaum 1  
gegeben werden kann, ohne dass Probenflüssigkeit unsepa-  
riert in den Hohlraum 3 gelangen kann.

[0049] Die bei diesem Beispiel verwendete Membran 2 ist  
eine "Hemasep V"-Membran, die eine Länge von 30 mm,  
eine Breite von 13 mm und eine Dicke von  $0,89 \pm 0,05$  mm  
hat.

[0050] Bei diesem Beispiel wird eine zusätzliche Trans-  
portmembran 5 verwendet, die den Hohlraum 3 vollflächig  
ausfüllt. Diese Transportmembran 5 hat bei diesem Beispiel  
eine Länge von 45 mm und ist ebenfalls 13 mm breit. Die  
kleinsten Breiten von Transportmembran 5 und Hohlraum 3  
im verjüngten Bereich beträgt 5 mm, bei einem Winkel der  
Verjüngung von ca.  $15^\circ$ .

[0051] Im Basisteil 9 ist ein Flußkanal 4, auf den ggf. auch  
verzichtet werden kann, ausgebildet, durch den das sepa-  
rierte Blutplasma zur Öffnung 10 geführt wird. Durch eine  
Öffnung, die im sich verjüngenden Bereich des Hohlraumes  
3 geringer Höhe angeordnet ist, gelangt das lateral durch die  
Transportmembran 5 zumindest transportierte Blutplasma in  
den Flußkanal 4 und kann von dort abgezogen werden. In  
der Transportmembran 5 ist eine Öffnung 6 ausgebildet, die  
mit der Einlaßöffnung des Flußkanals 4 kommuniziert.

[0052] Um diese Öffnung 6 sammelt sich das separierte  
Blutplasma in der Transportmembran 5 und kann von dort  
durch wirkende Druck- oder Saugkräfte in ein geeignetes Vo-  
lumen abgezogen werden. So kann eine Saugkraft über die  
Öffnung 10 wirken, um dies zu erreichen. Wegen der klei-  
nen Dimensionen der Öffnung sind entsprechend kleine  
Kräfte erforderlich. Eine Saugkraft wirkt auf die relativ  
kleine Innenrandfläche der in der Transportmembran 5 aus-  
gebildeten Öffnung 6, die maßgeblich von der Dicke der  
Transportmembran 5 bestimmt wird.

[0053] An die Öffnung 10 des Flußkanals 4 kann eine ent-  
sprechend gestaltete Kanüle einer Spritze angesetzt werden  
und das so saugkraftunterstützt separierte Blutplasma in den  
Zylinder gezogen werden.

[0054] Die Transportmembran 5 kann aus einem im allge-  
meinen Teil der Beschreibung genannten Material gebildet  
sein.

[0055] Zur Separation von Blutplasma kann eine Vollblut-  
probe ca. 500 µl, der eine gerinnungshemmende Substanz

zugegeben sein kann, von oben in den offenen Aufgaberaum  
1, auf die Oberfläche der Membran 2 aufgegeben werden.

[0056] Das Vollblut gelangt vertikal durch die hier hori-  
zontal ausgerichtete Membran 2, wobei sich die hydrosta-  
tischen Kräfte zur Beschleunigung der Separation des Blut-  
plasma, die unter Nutzung chromatografischer Effekte der  
Membran 2 erfolgt, zeitverkürzend auswirken. Das gegen-  
über den Erythrozyten und anderen im Vollblut enthalten-  
den zellulären Bestandteilen schnell durch die Membran  
hindurchgehende Blutplasma wird aus der Unterseite der  
Membran 2 von der Transportmembran 5, deren Kapillar-  
kräfte größer sind, aufgenommen und mit Hilfe von Kapil-  
larkräften strömt es lateral in Richtung des sich verjün-  
genden Bereiches und demzufolge zur Öffnung des Flußkanals  
4. Dort kann es mit der erwähnten Spritze, unter Ausnutzung  
einer Saugkraft entnommen werden.

[0057] Mit der beschriebenen Anordnung können aus der  
500 µl Vollblutprobe ca. 50 µl Blutplasma in ca. 5 min erhal-  
ten werden.

[0058] Mit der Abdeckung 11 kann der Aufgaberaum 1  
abgedeckt und über die in der Abdeckung 11 ausgebildete  
Öffnung 12 die Flüssigkeit in den Aufgaberaum 1 aufgege-  
ben werden. Dadurch kann ein Verschütten von Probenflüs-  
sigkeit vermieden werden.

[0059] Mit einer solchen Ausbildung kann über die Öff-  
nung 12 auch eine Druckkraft ausgeübt werden. Dazu kann  
z. B. in die Öffnung 12 eine mit Luft aufgezugene Spritze,  
als eine Beispiel für eine Kolben-Zylindereinheit, eingeführt  
oder dort angesetzt werden. Beim Bewegen des Spritzenkol-  
bens wird Luft oberhalb der Probenflüssigkeit in den Aufga-  
beraum 1 gepreßt und eine Druckkraft ausgeübt.

#### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Separation von ungelösten Be-  
standteilen aus biologischen Flüssigkeiten, **dadurch**  
**gekennzeichnet**, dass ein Aufgaberaum (1) für die  
Flüssigkeit und ein Hohlraum (3) geringer Höhe, der an  
einen Flußkanal (4) oder eine Öffnung angeschlossen  
ist, mittels einer flächigen, die ungelösten Bestandteile  
separierenden Membran (2), durch die die biologische  
Flüssigkeit in orthogonaler Richtung in den Hohlraum  
(3) geringer Höhe gelangt, getrennt sind.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass der Hohlraum (3) geringer Höhe sich in  
Richtung auf den/die angeschlossene(n) Flußkanal (4)  
oder die Öffnung verjüngend ausgebildet ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch ge-  
kennzeichnet, dass der sich verjüngende Bereich des  
Hohlraums (3) geringer Höhe, der an den/die Flußka-  
nal (4) oder die Öffnung angeschlossen ist, außerhalb  
des von der separierenden Membran (2) abgedeckten  
Bereiches angeordnet ist.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, da-  
durch gekennzeichnet, dass die Membran (2) aufgrund  
chromatografischer Effekte separiert.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, da-  
durch gekennzeichnet, dass im Hohlraum (3) geringer  
Höhe eine weitere die biologische Flüssigkeit in latera-  
ler Richtung zum Flußkanal (4) oder der Öffnung trans-  
portierende Transportmembran (5) mit höherer Kapil-  
larkraftwirkung, als die der ausschließlich separieren-  
den Membran (2), angeordnet und flächig mit der sepa-  
rierenden Membran (2) kontaktiert ist.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, da-  
durch gekennzeichnet, dass die Transportmembran (5)  
aus einem, in lateraler Transportrichtung ungelöste Be-  
standteile aus der biologischen Flüssigkeit separieren-

den Material besteht.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die den Aufgaberaum (1) und den Hohlraum (3) geringer Höhe trennende, separierende Membran (2) eine mehrschichtige Polymermembran ist. 5
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die im Hohlraum (3) geringer Höhe angeordnete Transportmembran (5) den Hohlraum (3) passgenau ausfüllt und der Form des Hohlraumes (3) angepaßt ist. 10
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass in der Transportmembran (5) eine Öffnung (6) um den Flußkanal (4) oder der weiteren Öffnung ausgebildet ist. 15
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass am Ausgang des Hohlraums (3) geringer Höhe ein eine Saugkraft erzeugendes Element anschließbar ist.
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das die Saugkraft erzeugende Element an den Flußkanal (4) oder eine am Hohlraum (3) geringer Höhe angeordnete Öffnung anschließbar ist. 20
12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass das die Saugkraft erzeugende Element, eine Kolben-Zylindereinheit darstellt und der Zylinder die separierte biologische Flüssigkeit aufnimmt. 25
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass am Aufgaberaum (1) ein eine Druckkraft erzeugendes Element angeordnet oder dort anschließbar ist. 30
14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Aufgaberaum (1) mit einem Deckel (11), in dem eine Öffnung (12) ausgebildet ist, abgeschlossen ist. 35
15. Vorrichtung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass an die Öffnung (12) ein eine Druckkraft erzeugendes Element anschließbar ist. 40
16. Vorrichtung nach Anspruch 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das eine Druckkraft erzeugende Element eine Kolben-Zylindereinheit ist.
17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Hohlraum (3) geringer Höhe eine Höhe im Bereich zwischen 0,01 und 0,5 mm aufweist. 45
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass im Hohlraum (3) geringer Höhe kapillarförmige Kanäle ausgebildet sind, die in den Flußkanal (4) oder eine Öffnung münden. 50
19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Aufgaberaum (1) in einem Deckelteil (7) ausgebildet ist, das mit einem Klebefilm (8), in dem der Hohlraum (3) ausgebildet ist, mit einem Basisteil (9), in dem ein Flußkanal (4) oder eine Öffnung ausgebildet ist, verbunden ist. 55
20. Verfahren zur Separation von ungelösten Bestandteilen aus biologischen Flüssigkeiten, dadurch gekennzeichnet, dass die biologische Flüssigkeit in einen Aufgaberaum (1) gegeben, 60  
in orthogonaler Richtung durch eine die biologische Flüssigkeit von ungelösten Bestandteilen separierende Membran (2),  
aus der Membran (2) in einen Hohlraum (3) mit geringer Höhe,  
mittels Saug-, Druck-, Kapillarkräften und/oder dem hydrostatischen Druck der Flüssigkeitssäule gelangt

und

von dort als reine Flüssigkeit in ein Volumen überführt wird.

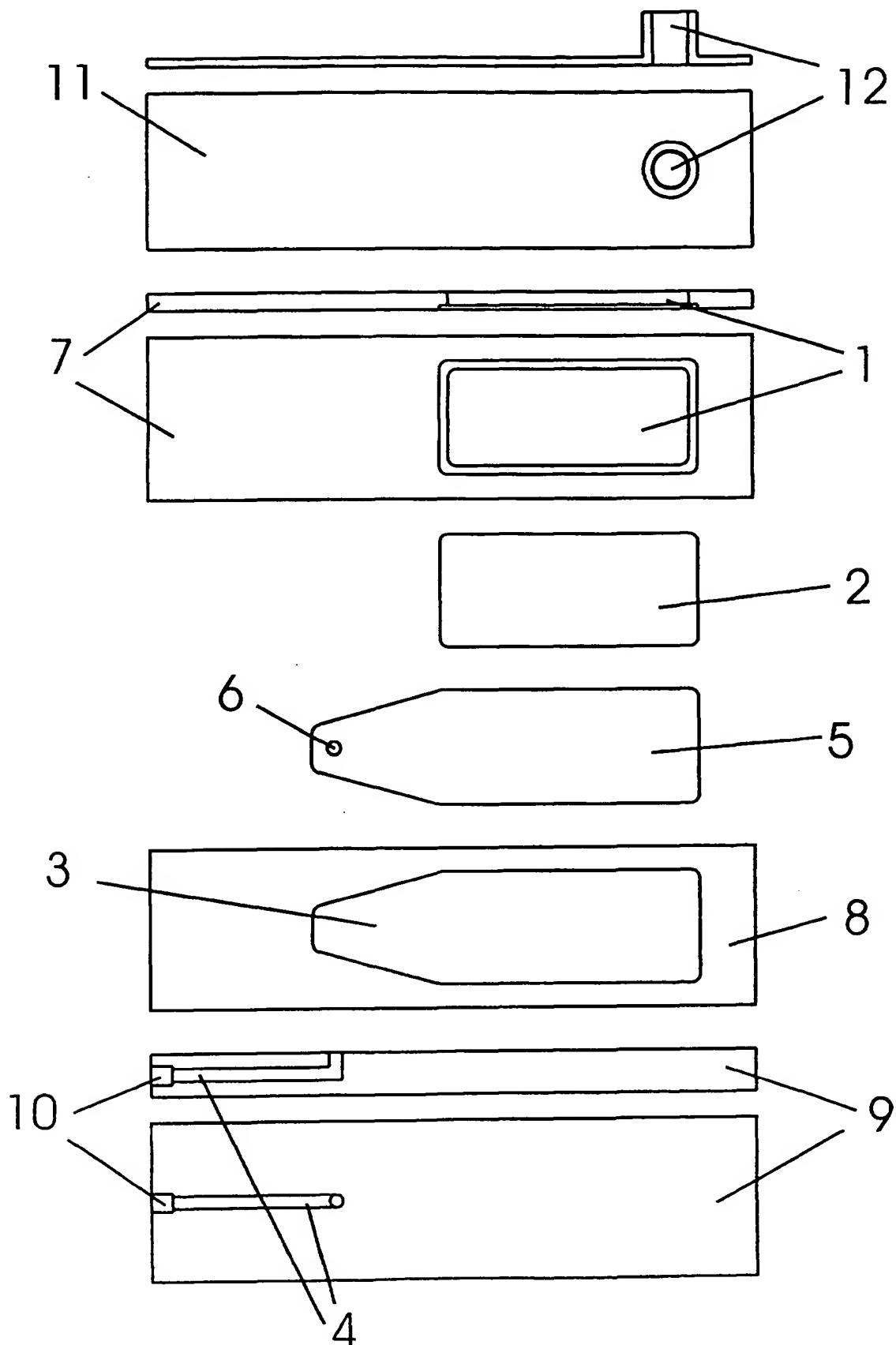
21. Verfahren zur Separation von ungelösten Bestandteilen aus biologischen Flüssigkeiten, dadurch gekennzeichnet, dass die biologische Flüssigkeit in einen Aufgaberaum (1) gegeben, in orthogonaler Richtung durch eine die biologische Flüssigkeit von ungelösten Bestandteilen separierende Membran (2),  
aus der Membran (2) in eine, in einem Hohlraum (3) geringer Höhe angeordnete, Transportmembran (5), deren Kapillarkraftwirkung größer als die der Membran (2) ist,  
mittels Saug-, Druck-, Kapillarkräften und/oder dem hydrostatischen Druck der Flüssigkeitssäule gelangt,  
und aus der Transportmembran (5) mittels Saug-, Druck-, Kapillarkräften und/oder dem hydrostatischen Druck der Flüssigkeitssäule, als reine Flüssigkeit in ein Volumen überführt wird.
22. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Transport und die Separation der biologischen Flüssigkeit durch auf die in den Aufgaberaum (1) gegebene biologische Flüssigkeit wirkende Druckkräfte unterstützt wird.
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, die Druckkraft über eine Öffnung (12), die in einem den Aufgaberaum (1) abschließenden Deckel (11) ausgebildet ist, ausgeübt wird.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Druckkräfte mit einer Kolben-Zylindereinheit erzeugt werden.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass mit der im Hohlraum (3) angeordneten Transportmembran (5), neben dem Transport eine zusätzliche Separation ungelöster Bestandteile aus der Flüssigkeit durchgeführt wird.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass die biologische Flüssigkeit mittels eines Saugkräfte erzeugenden Elementes saugkraftunterstützt separiert, aus der Membran (2) in den Hohlraum (3) oder die Transportmembran (5) gelangt, zu einem Flußkanal (4) oder einer Öffnung transportiert und die separierte biologische Flüssigkeit in ein Volumen aufgenommen wird.
27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Saugkräfte mit einer Kolben-Zylindereinheit erzeugt werden und die separierte biologische Flüssigkeit im Zylinder der Kolben-Zylindereinheit aufgenommen wird.

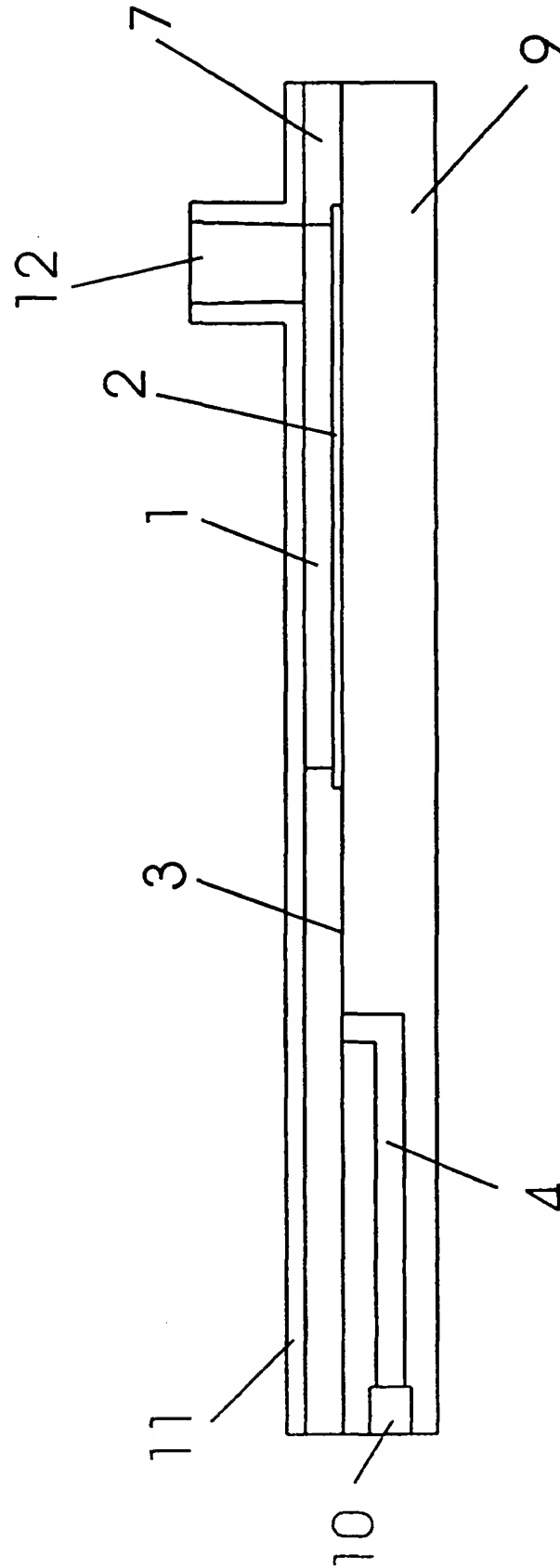
---

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

---

Figur 1





Figur 2

Figur 3

